

CH 667 091 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 667 091 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 277/82  
C 07 B 43/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑲ Gesuchsnummer:	3633/86	⑦③ Inhaber:	Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung, Basel
⑳ Anmeldungsdatum:	11.09.1986		
㉔ Patent erteilt:	15.09.1988		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.09.1988	⑦② Erfinder:	Brunner, Frédéric, Chézard Duc, Laurent, Dr., Sion Tabacchi, Raffaele, Prof. Dr., Cormondrèche Boosen, Karl-Josef, Dr., Rünenberg

⑤④ Verfahren zur Herstellung von N-substituierten 2-Iminobenzothiazolinen.

⑤⑦ Es wird ein neues Verfahren zur Herstellung von aminosubstituierten 2-Iminobenzothiazolinen durch Aminierung der 2-aminouns substituierten 2-Iminobenzothiazoline beschrieben.

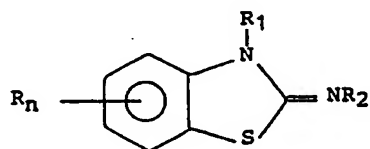
Die erhaltenen Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Wirkstoffen für pharmakologische und auch technische Anwendungen.

Applicants: Jeffrey Sterling et al.  
Serial No.: 10/718,879  
Filed: November 20, 2003  
Exhibit 1

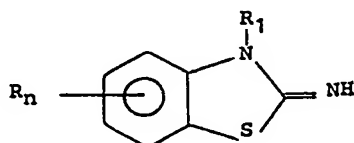
BEST AVAILABLE COPY

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von N-substituierten 2-Iminobenzothiazolinen der Formel



worin R<sub>1</sub> Alkyl, R<sub>2</sub> Alkyl geradkettig oder verzweigt, substituiert oder unsubstituiert, oder Benzyl substituiert oder unsubstituiert, und R<sub>n</sub> Wasserstoff, Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt oder Halogenatome, Nitrogruppen, Alkoxygruppen, Alkylcarbonylgruppen oder eine Nitrilgruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Iminobenzothiazoline der Formel



mit einem Amin der Formel



worin R<sub>2</sub> die genannte Bedeutung hat, in Gegenwart eines sauren Katalysators umgesetzt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als sauren Katalysator eine organische Sulfonsäure der Formel



worin R<sub>3</sub> Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit Alkylgruppen, bedeutet, einsetzt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als sauren Katalysator p-Toluolsulfonsäure anwendet.

4. Verfahren nach den Patentansprüchen 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass man in einem inerten organischen Lösungsmittel arbeitet.

5. Verfahren nach den Patentansprüchen 1, 2, 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass man für die Reaktion eine Reaktionstemperatur zwischen 100 bis 200 °C wählt.

6. Verfahren nach den Patentansprüchen 1, 2, 3, 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass man das Amin der Formel



in einer Menge von 10 bis 30 Mol, bezogen auf 1 Mol Edukt, einsetzt.

7. Verfahren nach den Patentansprüchen 1, 2, 3, 4, 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, dass man den sauren Katalysator in Mengen von 5 bis 50 Mol% der Reaktion zusetzt.

## BESCHREIBUNG

N-substituierte 2-Iminobenzothiazoline sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Wirkstoffen für pharmakologische und auch technische Anwendungen.

Bisher hat es an vorteilhaften Verfahren gemangelt, die genannten Verbindungen einfach und in guter Qualität und Ausbeute herzustellen.

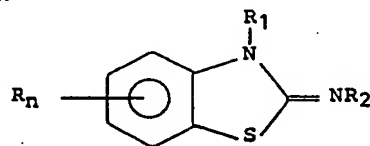
So ist aus der Angew. Chemie, 1982, Bd. 94 (7), S. 544ff., bekannt, durch oxydativen Ringschluss von Arylthioharnstoffen mit Thionylchlorid N-substituierte 2-Iminobenzothiazoline herzustellen.

Besonders nachteilig ist aber, dass die zwangsläufig entstehende Gase (Salzsäure und Schwefeldioxid) durch eine aufwendige Absorption entsorgt werden müssen.

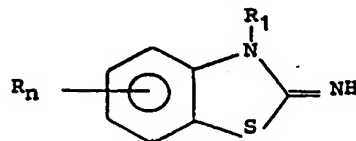
Für ein technisches Verfahren wird man daher von einem solchen Prozess Abstand nehmen.

Es bestand daher die Aufgabe, ein Verfahren zu finden, das es erlaubt, N-substituierte 2-Iminobenzothiazoline auf einfache Weise und mit guter Ausbeute und Qualität herzustellen.

Diese Aufgabe konnte gelöst werden mit einem Verfahren nach Patentanspruch 1, worin die gewünschten Verbindungen der Formel



worin R<sub>1</sub> Alkyl und R<sub>2</sub> Alkyl geradkettig oder verzweigt, substituiert oder unsubstituiert, oder Benzyl substituiert oder unsubstituiert, und R<sub>n</sub> Wasserstoff, Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt, Halogenatome, Nitrogruppen, Alkoxygruppen, Alkylcarbonylgruppen oder eine Nitrilgruppe bedeuten, durch Umsetzung von 2-Iminobenzothiazolinen der Formel



worin R<sub>1</sub> und R<sub>n</sub> die genannte Bedeutung haben, mit Aminen der Formel



in Gegenwart eines sauren Katalysators umgesetzt werden.

Für die folgenden N-substituierten 2-Iminobenzothiazoline ist das erfindungsgemäße Verfahren besonders geeignet.

3-Methyl-2-benzyliminobenzothiazolin

3-Methyl-2-methyliminobenzothiazolin

3-Methyl-2-propyliminobenzothiazolin

3-Methyl-2-butyliminobenzothiazolin

3-Methyl-2-hexyliminobenzothiazolin

Als saurer Katalysator werden zweckmässige Sulfonsäuren der Formel



worin R<sub>3</sub> Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit Alkylgruppen, bedeutet, zweckmässig in katalytischen Mengen von 5 bis 50 Mol%, vorzugsweise von 15 bis 40 Mol%, verwendet.

Bevorzugt wird p-Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure, insbesondere p-Toluolsulfonsäure verwendet.

Die Umsetzung wird vorteilhaft in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol oder Xylol, bevorzugt in Toluol durchgeführt.

Die Reaktionstemperatur wählt man zweckmässig zwischen 100 und 200 °C, bevorzugt zwischen 140 und 180 °C.

Üblicherweise wird das Amin der Formel



im Überschuss, bezogen auf das Edukt eingesetzt.

Bezogen auf 1 Mol 2-Iminobenzothiazolin werden zweckmässig 10 bis 40 Mol, vorzugsweise 30 bis 30 Mol Amin eingesetzt.

Abhängig vom Edukt und der gewählten Reaktionstemperatur kann nach einer Reaktionszeit zwischen 2 und 10 Stunden nach üblichen Methoden aufgearbeitet und das Reaktionsprodukt isoliert und gegebenenfalls gereinigt werden.

#### Beispiel 1

In einem 100-ml-Stahlautoklaven wurden 1,0 g (6,09 mMol) 3-Methyl-2-iminobenzothiazolin, 15,4 g (140 mMol)

Benzylamin und 0,38 g (2,0 mMol) p-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wurde während 4 Stunden bei 160 °C gerührt. Danach wurden am Rotavap der Aminoüberschuss sowie das Toluol abgetrennt. Der Rückstand wurde mit 10 Prozent Natriumbicarbonatlösung basisch gestellt und 3mal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die Etherphasen wurden eingedampft.

Es wurden 1,54 g (99 Prozent) 3-Methyl-2-benzyliminobenzothiazolin als gelbes Öl mit einem Gehalt nach DC von grösser als 98 Prozent erhalten.

Schmelzpunkt: kleiner als -30 °C

NMR: (DMSO, 200 MHz)  $\delta$  in ppm 3,48; 4,43 (5, -N-CH<sub>2</sub>); 6,85-7,45 (m, arom.)

MS: m/z 254 (M<sup>+</sup>), 253, 195, 177, 149, 92, 91, 65.

#### Beispiele 2 bis 5

Entsprechend Beispiel 1 wurden folgende Iminobenzothiazoline (R<sub>n</sub> = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>) hergestellt:

Amin	Iminobenzo- thiazoline	Kataly- sator	Lösungs- mittel	Temp. °C	Reaktionszeit Std.	Ausbeute	Schmelzpunkt °C
Methylamin	R <sub>2</sub> = -CH <sub>3</sub>	p-Tos*	Toluol	150	4	91%	64-65
n-Propylamin	R <sub>2</sub> = -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	p-Tos*	Toluol	160	5	93%	13-14
n-Butylamin	R <sub>2</sub> = -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	p-Tos*	Toluol	165	4	97%	Öl kl. als -30
n-Hexylamin	R <sub>2</sub> = -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	p-Tos*	Toluol	180	5	99%	Öl kl. als -30

\* p-Tos = p-Toluolsulfonsäure

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**